

ПОЛУЧЕНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ПРОИЗВОДНЫХ  
ДИЭТИЛ(6-ЦИАНО-5-ОКСО-7-АРИЛ-5Н-ТИАЗОЛО  
[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-ИЛ)ФОСФОНАТОВ\*

**Ключевые слова:** диэтилхлорэтинфосфонат, тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, молекулярный докинг, фосфорилирование, ацетилхолинэстеразы.

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) – фермент, гидролизующий нейромедиатор ацетилхолин. Избыток или недостаток последнего в организме может привести к заболеваниям различного рода: болезни Альцгеймера, старческому слабоумию, глаукоме, заболеваниям мышц. Одним из методов эффективной терапии болезни Альцгеймера является использование лекарственных препаратов, действие которых основано на ингибировании ацетилхолинэстеразы [1].

В литературе описаны исследования эффективности производных этил-3,7-дифенил-5-арил-5Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов в отношении ингибирования человеческой АХЭ, исследуемые соединения показали высокую ингибирующую способность [2], что позволяет рассматривать тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновые структуры в качестве базовых ядер для дальнейшей модификации.

Целью работы является получение новых фосфорилированных производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, синтез которых осуществлялся действием фосфорилирующего агента – диэтилхлорэтинфосфоната – на 6-арил-5-циано-2-тиоурацилы в среде ацетонитрила (схема 1):

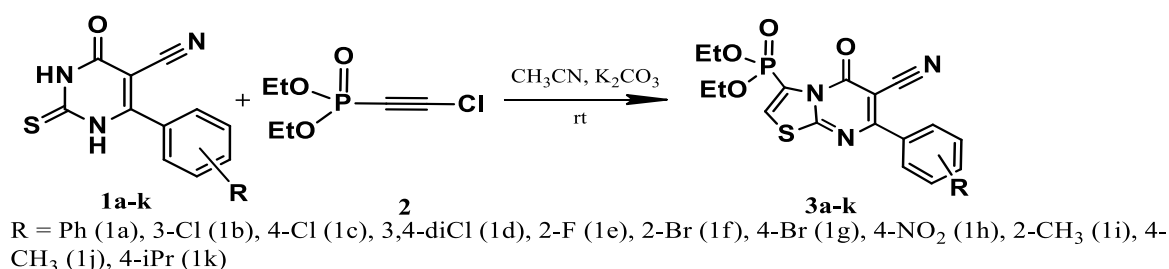


Схема 1. Фосфорилирование 6-арил-5-циано-2-тиоурацилов **1a-k**

Структура полученных соединений установлена по данным спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{15}\text{N}$ , гетероядерной корреляционной спектроскопии НМВС  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , а также однозначно подтверждена результатами рентгеноструктурного анализа.

Аффинность диэтиловых эфиров (6-циано-5-оксо-7-арил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфоновой кислоты **3a-k** смоделирована в онлайн-платформе mscule.com в отношении трех различных ферментов, полученных из мышц мыши (2xud), гнуса (2w6c) и дрозофилы (1qon). Полученные данные показаны на рисунке 1.

В результате исследования, было установлено, что полученные диэтиловые эфиры (6-циано-5-оксо-7-арил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфоновой кислоты **3a-k** имеют большое сродство к молекуле АХЭ; расчетное значение аффинности варьируется в пределах от  $-7,2$  до  $-9,6$ .

Диэтиловый эфир (6-циано-5-оксо-7-(4-изопропилфенил)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфоновой кислоты **1k** показал наилучшие результаты по отношению сразу к двум структурам АХЭ, полученным из мышц мыши и дрозофилы.

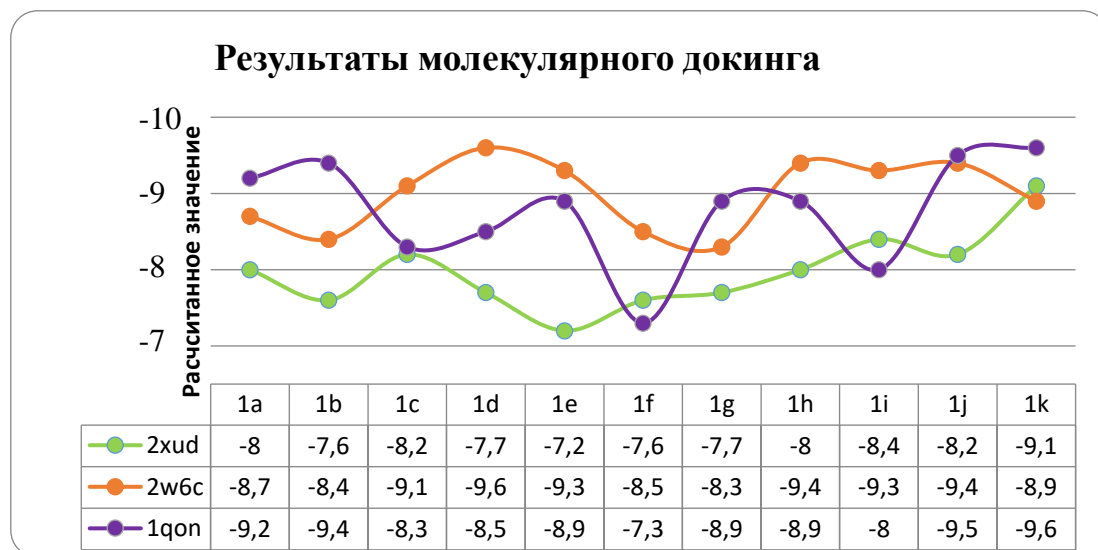


Рисунок 1. Молекулярный докинг диэтиловых эфиров (6-циано-5-оксо-7-арил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфоновой кислоты **3a-k**

#### Список литературы

1. Dvir H., Silman I., Harel M. et al. // Chem.-Biol. Interact. 2010. Vol. 187, №. 1–3. P. 10–22.
2. Mahgoub M. Y., Elmaghraby A. M., Harb A.-E. A. et al. // Molecules. 2019. Vol. 24, № 12. P. 2306.

\* Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства образования (№ 4.554.2017/8.9) с использованием оборудования ИЦ СПбГТИ (ТУ) при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-00430).